Adénovirus , Papillomavirus et Hépadnavirus

Dr Bouzeghoub. S
Dr. Berrahal .M

2016/2017

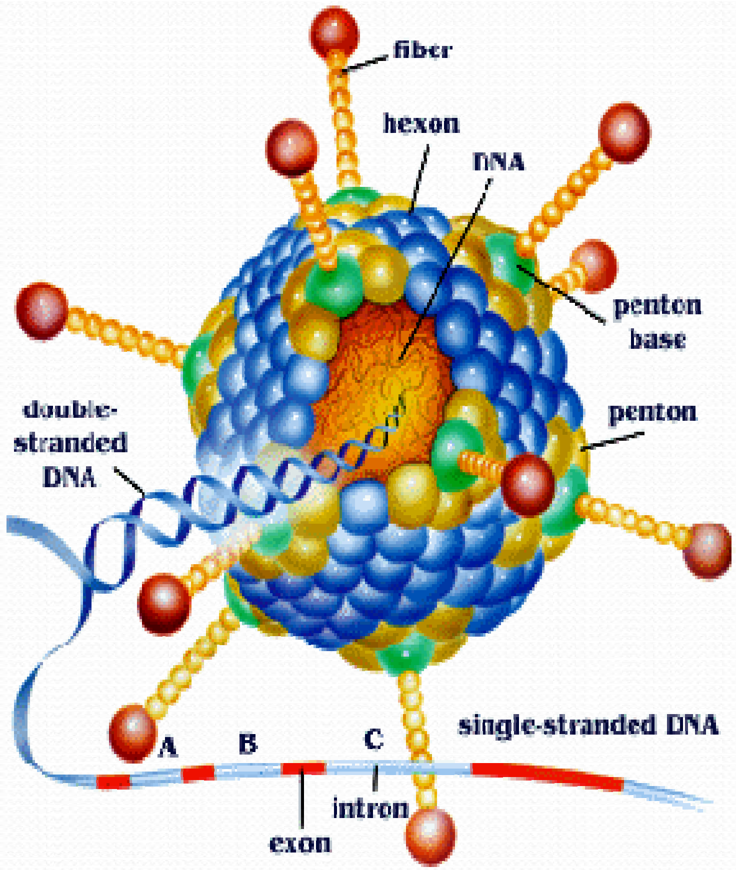
Adénovirus

Classification

Famille : *Adenoviridae*
Genre : M*astadenovirus*
51 sérotypes humains

Structure du virus

- virus de 80 à 110 nm de diamètre.
- **génome** : **ADN** double brin linéaire de 35 kbp.
- **capside** icosaédrique de 252 capsomères
- présence de spicules hémagglutinantes
- virus **nu**.

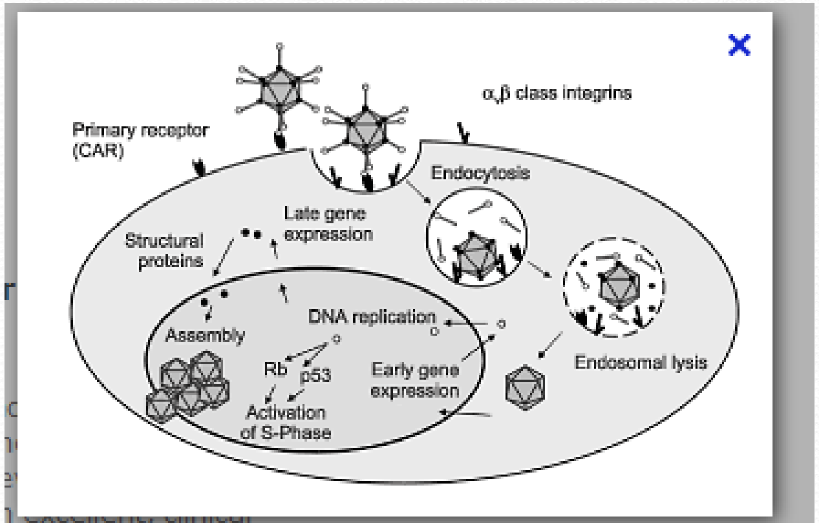


cycle de multiplication

Le cycle viral dure 30 à 36 heures et se termine par la libération d'environ 10 000 particules virales après lyse de la cellule infectée.

Le cycle qui est intranucléaire, se divise en trois étapes:

- phase précoce: attachement grâce à sa fibre hémagglutinine aux récepteurs spécifiques de la cellule. Suivi de l'entrée du virus par endocytose.
- phase de réplication de l'ADN viral et de production des protéines virales
- phase tardive d'assemblage et de libération des virions



Epidémiologie

- Plus de 40 sérotypes humains ont été reconnus. Ces virus ont une affinité pour le tissu lymphoïde où certains sérotypes déterminent une infection latente, particulièrement dans les amygdales. C'est de là qu'ils tirent leur nom (tissu **adénoïdien).**

- Virus stable et résistant dans l'environnement, thermosensible et résistant aux solvants lipidiques et aux variations de pH. Inefficacité des différents moyens de décontamination des eaux traitées. Le moyen de désinfection :l'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif et les rayonnements ionisants.

- Sérotypes 40 et 41: répartition mondiale avec épidémies et cas sporadiques tout au long de l'année (6 à 8% des diarrhées chez l'enfant).

-Modes de transmission :

→**direct** via les fluides corporels (salive,gouttelette ..)

→ **indirect** via l' environnement (objets souillés par les expectorations ou les gouttelettes d'une personne infectée, mains sales)

-Parfaitement transmissibles de patient à patient lors d'une consultation médicale, expliquant les épidémies dans les différentes communautés.

Certains ADV humains ont un pouvoir cancérigènes purement expérimental chez l'animal

POUVOIR PATHOGENE

- 50% des infections sont asymptomatiques. La clinique est très variée en raison de l'affinité des ADV pour tissus lymphoïde qui est ubiquitaire.Les ADV se multiplient surtout dans l 'arbre respiratoire ,l'œil et le tube digestif:
- Les atteintes respiratoires : il peut s'agir de pharyngite ,angine , bronchiolite , trachéite ou de pneumonie. Les ADV sont responsables de 1 à 3% des pneumonies de l'enfant.

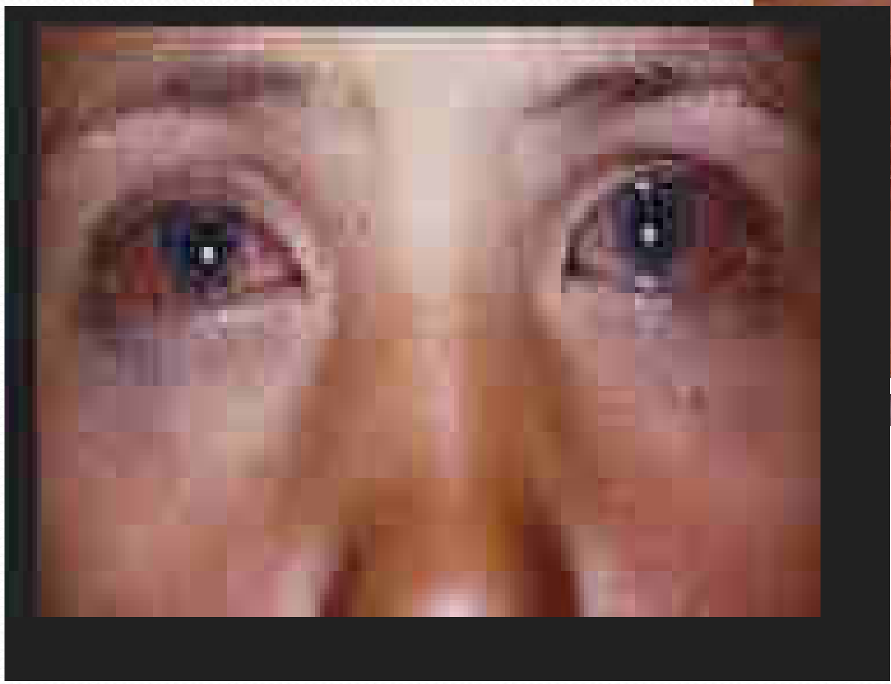
  Forme habituelle résolutive.
  ces infections peuvent être endémo-épidémiques selon les sérotypes.

- Les atteintes oculaires : ce sont des conjonctivites ou kérato-conjonctivites isolées ou associées à une atteinte des voies respiratoires supérieures, survenant par petites épidémies d'origine hydrique (conjonctivites des piscines).

- Atteintes intestinales : gastroentérites ,on peut observer des excrétions asymptomatiques d'ADV dans les selles des enfants.5 a 15% des diarrhées de l'enfant ont pour étiologie un ADV et la transmission est féco-orale.
- Formes graves chez populations à risque : immunodéprimés, post greffés, infection par le VIH, prématurés.
- Autres localisations : cystite hémorragique chez l'enfant, éruption cutanée

conjonctivite à Adénovirus





Diagnostic au laboratoire

Prélèvements : selle , secrétions naso-pharyngées , orientés selon clinique.

1- **Diagnostic direct**

- **PCR quantitative ou qualitative :** recherche de génomes viraux très sensible et spécifique mais reste coûteuse .
Technique réservée aux laboratoires spécialisés, réalisée dans les études épidémiologiques mais pas en routine.

- **Culture viral :** sur cellule Hela ou Hep 2 ,avec un ECP caractéristique aspect de cellules arrondies avec rétraction en dentelle de la nappe cellulaire : « aspect en dentelle » .
Méthode de référence.

- **Détection d'antigène**: Ag commun de groupe

→ test immuno-enzymatiques ou **ELISA**: rapide, sensible et peu coûteux.
→ Immunofluorescence : secrétions nasales ou conjonctivales
→ agglutination des particules de latex : selles

2-Diagnostic indirect (Sérologie virale)

-**Prélèvement** : sérum ou plasma sur tube sec

- Des sérologies peuvent être pratiquées mais sont peu réalisées en routine.
- Nécessité de tester un second prélèvement (sérum) prélevés à 15 jours d'intervalle

-Une séroconversion(ascension des titres Anticorps ou séroconversion de IgM en IgG sur le second prélèvement) permet de confirmer le diagnostic d'infection active (évolutive).

- Le diagnostic virologique exact n'est certainement pas indispensable en pratique médicale courante pour une infection bénigne isolée et sans chimiothérapie antivirale, par contre reste intéressant en cas d'épidémie ou de formes graves

Traitement et prévention

-Pas de traitement antiviral spécifique

-Traitement symptomatique: antipyrétique et anti diarrhéique…..

-Un vaccin a été mis au point, notamment contre le type 7 (en cours)

-Un antiviral est actuellement à l'essai pour les formes graves.

Papillomavirus (HPV)

Classification

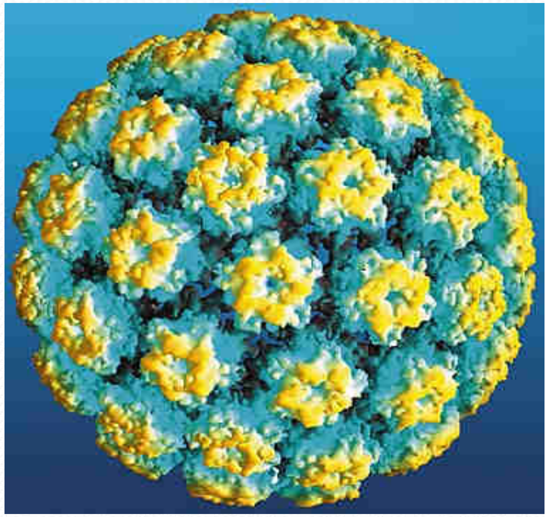
Famille : *Papillomaviridae*
Genre : P*apillomavirus*
150 génotypes

Structure de HPV

-Virus nu de petite taille , capside à symétrie icosaédrique (ballon de rugby) , génome ADN double brin circulaire (8 kb)

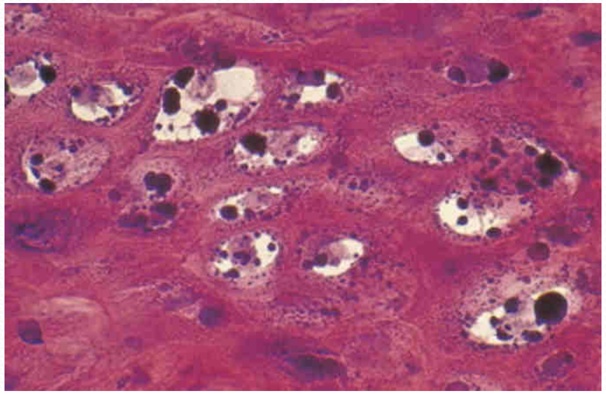
-Plus de 120 type ont été identifiés chez l' homme . Réplication intranucléaire dans les cellules stratifiées humaines par infection des cellules basales.

- Très largement répandus dans la nature et infectent de nombreux vertébrés, ils ont une spécificité d'hôte très étroite.



MULTIPLICATION DU VIRUS

- Ne se multiplie pas in vitro (pas de système de culture)
- Ce sont des virus épithéliotrope (infectent les cellules épithéliales)
- A la suite d'une brèche du revêtement cutané, le virus est inoculé aux cellules basales de l'épithélium ,qui en se multipliant « montent » vers la surface tout en se différenciant ;le cycle tardive de la réplication virale de l'HPV se déclare par la synthèse de protéines de la capside au niveau des cellules mortes différenciées et kératinisées. Les virus seront libérés par les keratocytes morts .
- ECP caractéristique dit « **koïlocytose** » (vacuole intra cytoplasmique refoulant le noyau a la périphérie)
- L ADN viral peut persister sous forme épisomale à l'état latent et peut persister sous forme intégrée au génome cellulaire (dans les lésions précancéreuse ou cancéreuse)

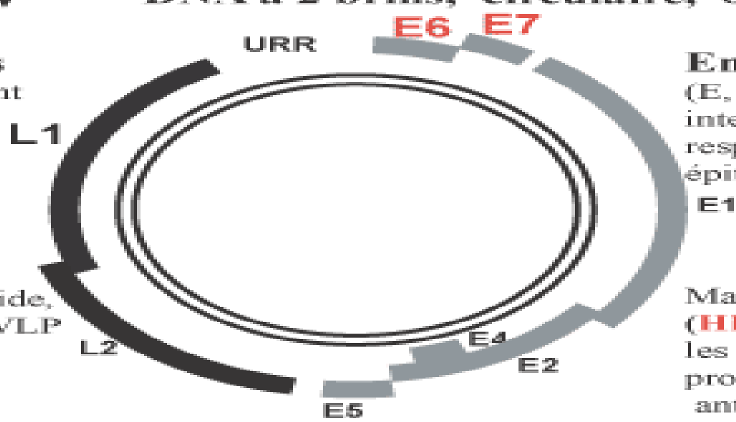


Génome des HPV

DNA à 2 brins, circulaire, 8 kbp, 9 gènes chevauchants

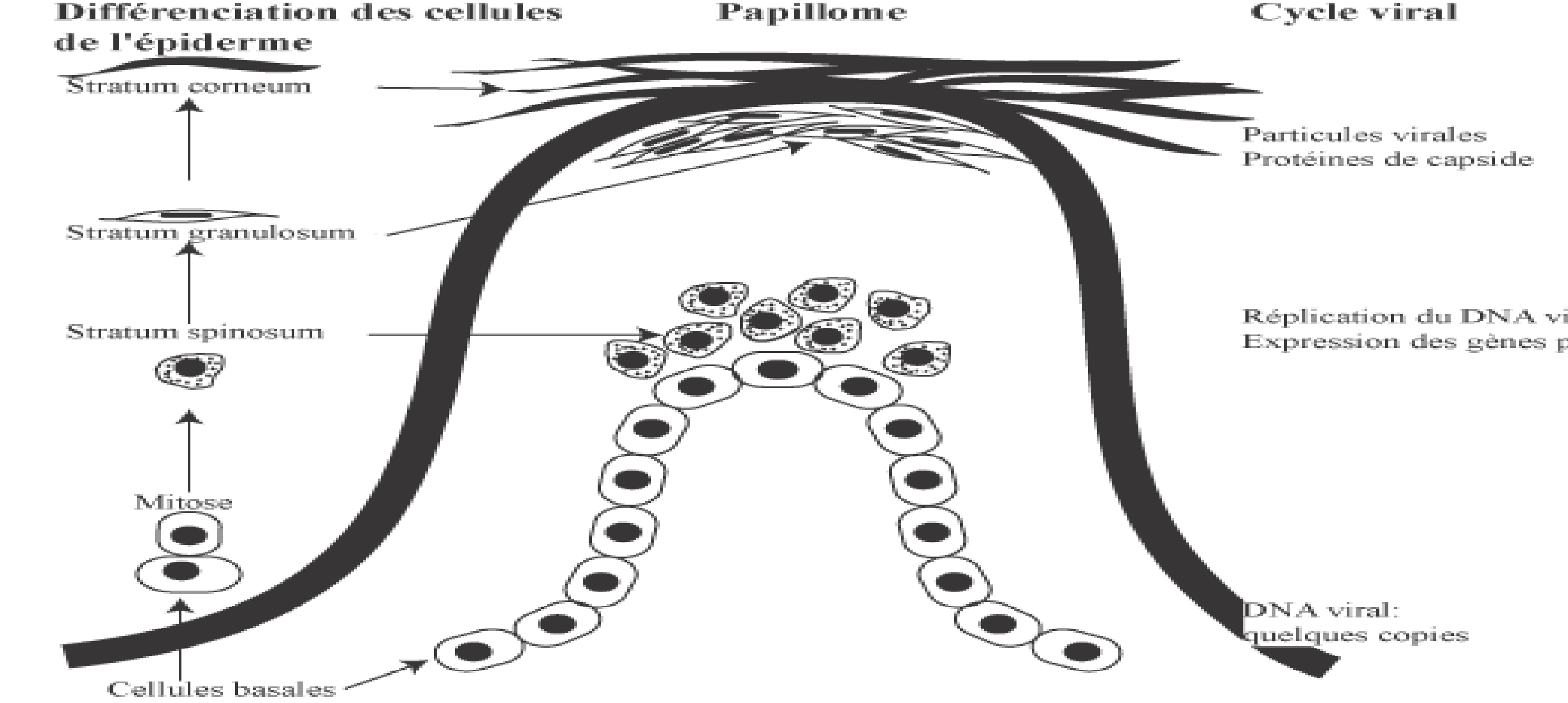
En noir, les gènes tardifs
(L, pour late), structuraux, codant les 2 protéines de capside

En gris, les gènes précoces
(E, pour early), non structuraux, intervenant dans le cycle cellulaire, responsable de la prolifération épithéliale bénigne des papillomes



L1, la protéine majeure de capside, capable de s'auto-assembler en VLP (pour virus-like particles) compose les vaccins anti-HPV

Mais, dans le cas des **HPV cancérigènes** (**HPV-16, -18,** et d'autres, selon les pays), les protéines **E6** et **E7** inhibent p53 et pRb, protéines cellulaires proapoptotiques, anti-oncogènes



La multiplication des HPV est liée à la differenciation de la cellule hôte : à sa kératinisation

- Par une brèche dans l'épithélium, l'infection s'installe dans les cellules basales, où le DNA viral (quelques copies sous forme d'épisome) ne se multiplie qu'avec le génome cellulaire. Seuls les gènes précoces sont exprimés, menant à l'expansion clonale des cellules infectées et, par là, à la prolifération bénigne constituant le papillome.
- C'est dans les cellules différenciées des couches superficielles kératinisées, que démarre la phase tardive du cycle viral, c'est-à-dire la synthèse des protéines de capside, avec constitution des particules virales, qui seront libérées par les kératinocytes morts. □□□□ □□□□□ In Zuckerman, Banatlava, Pattison

Epidémiologie

- Virus strictement humain, très résistant dans l'environnement .
- Plus de 150 génotypes HPV ont été identifiés
- Contamination directe par contact : sexuel , accouchement et indirect par : objets souillé et sol des piscines….ubiquiste !).
- Virus strictement humain et **oncogène :**Certains génotypes HPV sont associés à des cancers cutanés ou muqueux; ainsi pour les génotypes à tropisme génital, ils sont classés en fonction de leur potentiel oncogène en génotype à haut risque ou à bas risque.
- HPV 16 constitue le génotype retrouvé dans le cancer du col utérin.

POUVOIR PATHOGENE

- lésions cutanées ou muqueuses d'aspect et de localisation variées, généralement spécifiques de certains génotypes.

→Verrues cutanées : lésions les plus communes et localisations variées (palmaire, plantaire, plane, vulgaire).

→ Epidermodysplasie verruciforme

- Lésions du tractus génital : sont pluri focales et asymptomatique , pouvant atteindre la peau ou les muqueuses (vulve, pénis, col utérin anus, vagin).
  certains HPV sont associés à des lésions dysplasiques et qui dans certains cas peuvent évoluer vers l'apparition d une tumeur maligne (selon le génotype)
- Dans le cancer du col ,le génome viral est présent dans 100% intégré au génome cellulaire. Les lésions dysplasiques précancéreuses du col et utérus sont dues à HPV-16, 18, 31 .
- condylomes laryngées: prédominent chez l'enfant (HPV 6)
- condylomes ano-génitaux : IST la plus fréquente (HPV 11).
- HPV et HIV : la prévalence des HPV a haut risque est élevée chez les patients infectes par HIV.

Aspects cliniques de l' HPV

VERRUE PALAMAIRE



VERRUE VULGAIRE DIGITALE



CONDYLOME ACUMINES DE LA REGION INGUINALE



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Le diagnostic est avant tout clinique, cytologique (frottis cervical)
- Cytologie : recherche de **koïlocytes** (cellules spécifiques) au frottis cervico-vaginal
- Il n'existe pas de système de culture ou de sérologie efficace.
- Diagnostic direct: Recherche du génome viral par biologie moléculaire:
  - PCR,
  - tests d'hybridation
  - typage de haut risque oncogène par test hybridation , séquençage ,PCR en temps réel
- Quantification du génome viral ADN HPV
- Recherche de protéine urinaire spécifique de HPV par test de bandelette

TRAITEMENT ET PREVENTION

Traitement : par de traitement antiviral spécifique

-Traitement physique des lésions par conisation (petit chirurgie) , laser et cryothérapie

-Traitement par des topiques: acide salicylique

Prévention

- Vaccin à agents inactivé: chez les jeunes filles (ne figure pas dans le calendrier national de vaccination 2015) .

- Dépistage des infections cervicales à HPV et du cancer du col par frottis cervico-vaginal (**FCV)** tous les 02 ans à partir de 35 ans

Virus de l'hépatite B (HBV)

Classification

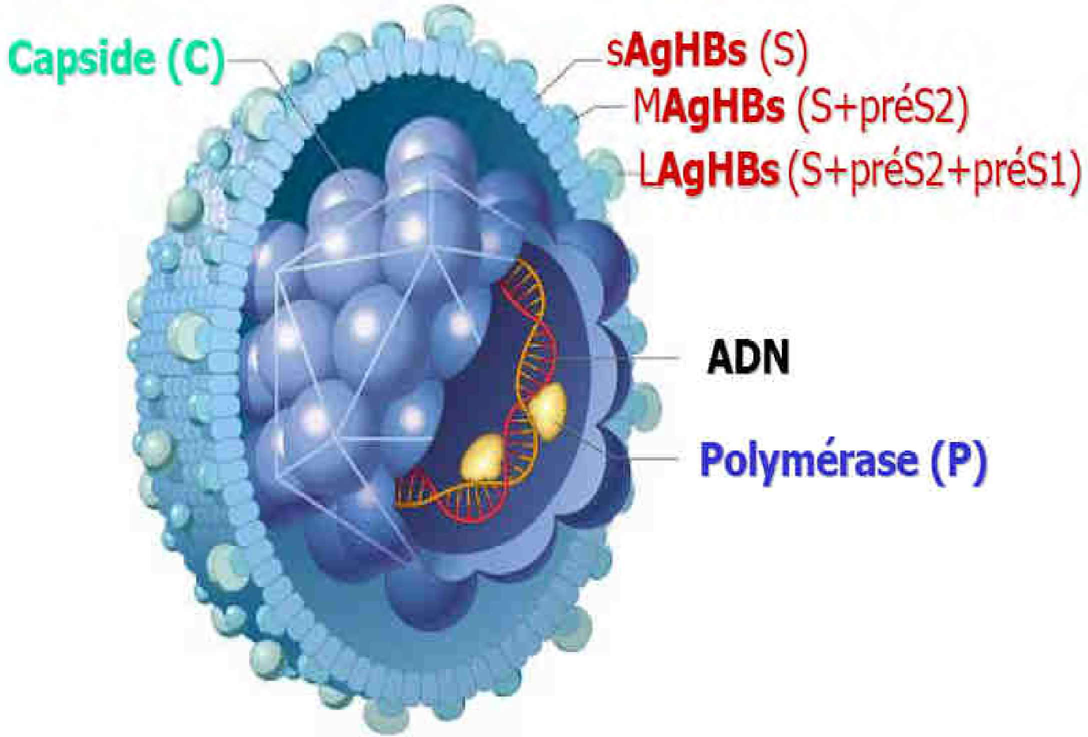
Famille : Hepadnaviridae
Genre: Ortho hepadnavirus
Espèce : virus hépatites B (HBV)

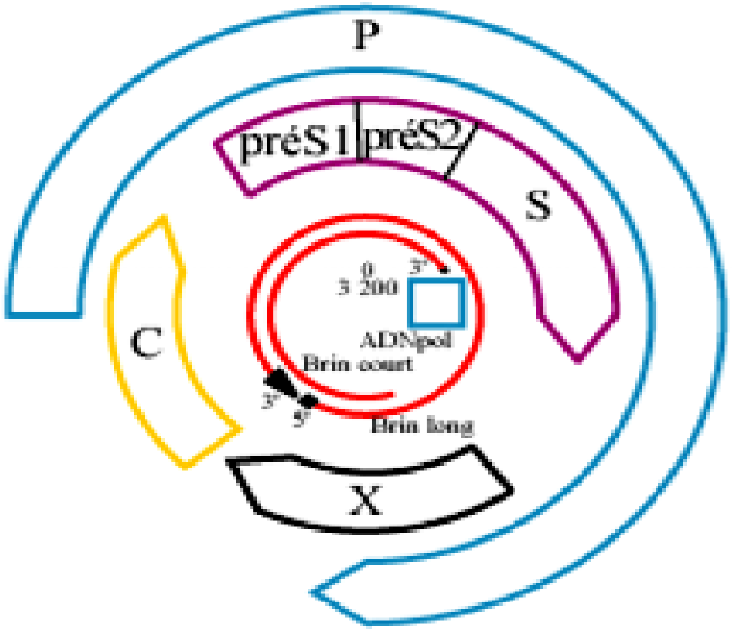
STRUCTURE

- Virus de taille moyenne , enveloppé et polymorphe , capside de symétrie icosaédrique.

  Appelé aussi particule de dane
- La nucléocapside porte l'Ag HBc (c pour capside) et d'Ag HBe
- Enveloppe non membranaire formée de lipides cellulaires et de protéine virale appelée antigène HBs (s pour surface).
- Génome à ADN circulaire bicaténaire partiel (3.2 kb)
- Réplication intra nucléaire principalement dans les hépatocyte humains , persistance possible sous forme épisome ou intégré .

La Particule Virale VHB





Génome HBV: 4 cadres de lecture chevauchants: P,S,C,X

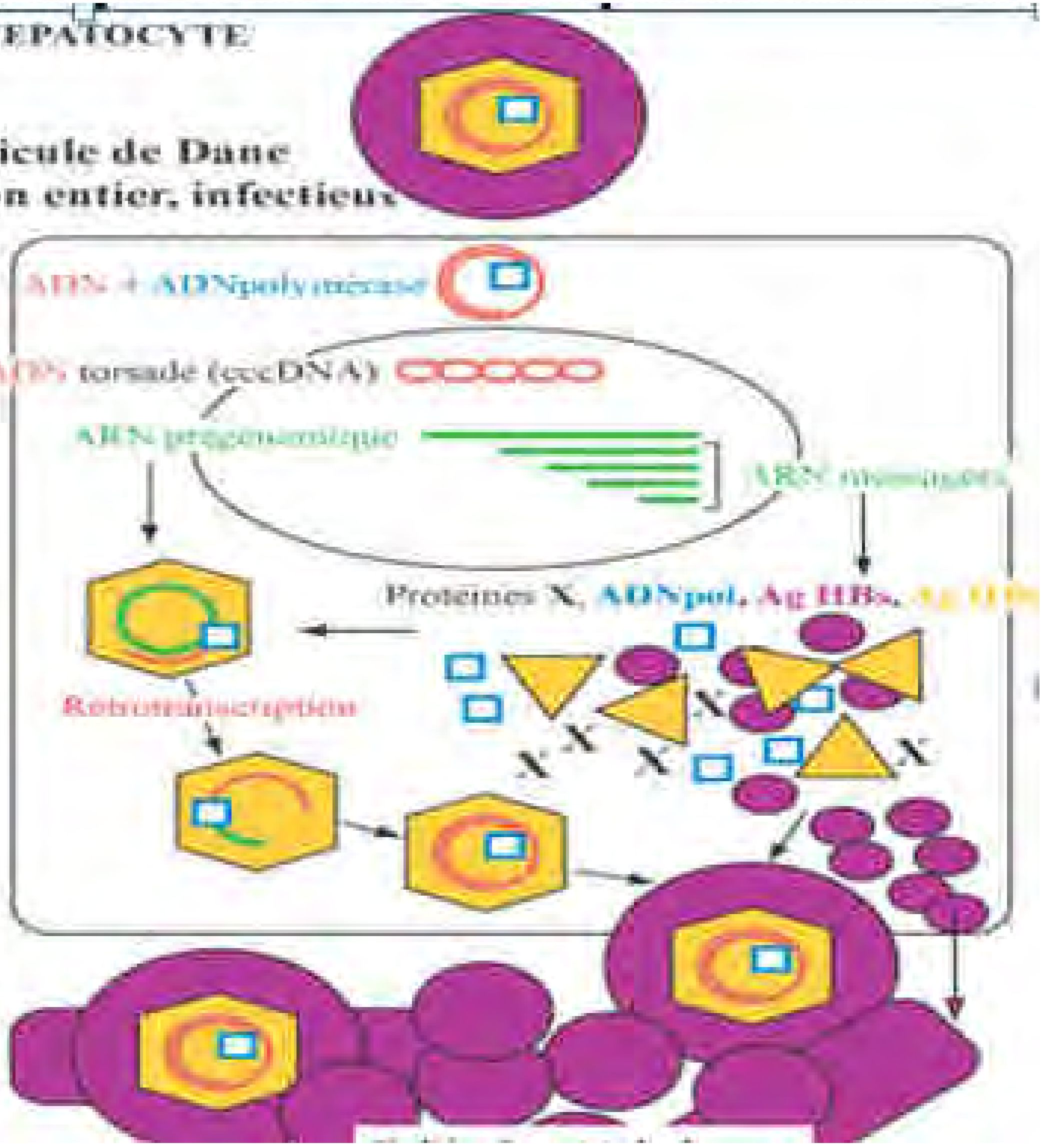
MULTIPLICATION

- Pas de système cellulaire permettant la culture virale, ce qui complique la compréhension du cycle viral
- L'attachement sur l'hépatocyte se fait par les protéines d'enveloppe. Dans le noyau, l'ADN se circularise en ADN bicaténaire par la polymérase virale, et sera transcrit en ARNm et en ARN génomique.
- Dans le cytoplasme, il y a retro transcription de cet ARN en ADN génomique.
- Les protéines d'enveloppe produites en grand excès s'assemblent dans le sérum en particules sous forme de sphères et de bâtonnets ,à côté des virions entiers qui sont les seuls virus infectieux.

Cycle de multiplication

MULTIPLICATION DE L'HBV DANS L'HEPATOCYTE

Particule de Dane
virion entier, infectieux



Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion complète l'ADN génomique partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire sur-enroulé ("supercoiled", torsadé).

Celui-ci est transcript par l'appareillage cellulaire en ARN : ARN messagers, traduits en 4 protéines (agHBS, agHBc, ADN polymérase et protéine X) et **ARN prégénomique**, particularité de l'HBV.
Ce dernier est rétrotranscript par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique.
Ainsi, l'**ADN polymérase virale a une double activité** : ADN polymérase ADN-dépendante classique et **rétrotranscriptase**, d'où son **inhibition par** plusieurs nucléosides anti-HIV, dont **la 3TC**.

Epidémiologie

- Virus relativement résistant dans l' environnement (08 h)

- Se manifeste par des cas sporadique .

- Virus strictement humain

- La fréquence est de 10 % en Afrique avec 350 millions de sujets infectés dans le monde .

- Virus oncogène (peut provoquer une néoplasie hépatique)

Modes de transmission

1- voie sexuelle :Infection sexuellement transmissible

2 - voie sanguine :

- toxicomanie
- transfusion (avant 1994)
- greffe d'organes
- transmission nosocomiale (AES, dentiste, acupuncture ...)

3 - contamination mère-enfant (90% Hépatite. chronique)

4 - voie salivaire

5 - contamination intrafamiliale

POUVOIR PATHOGÈNE

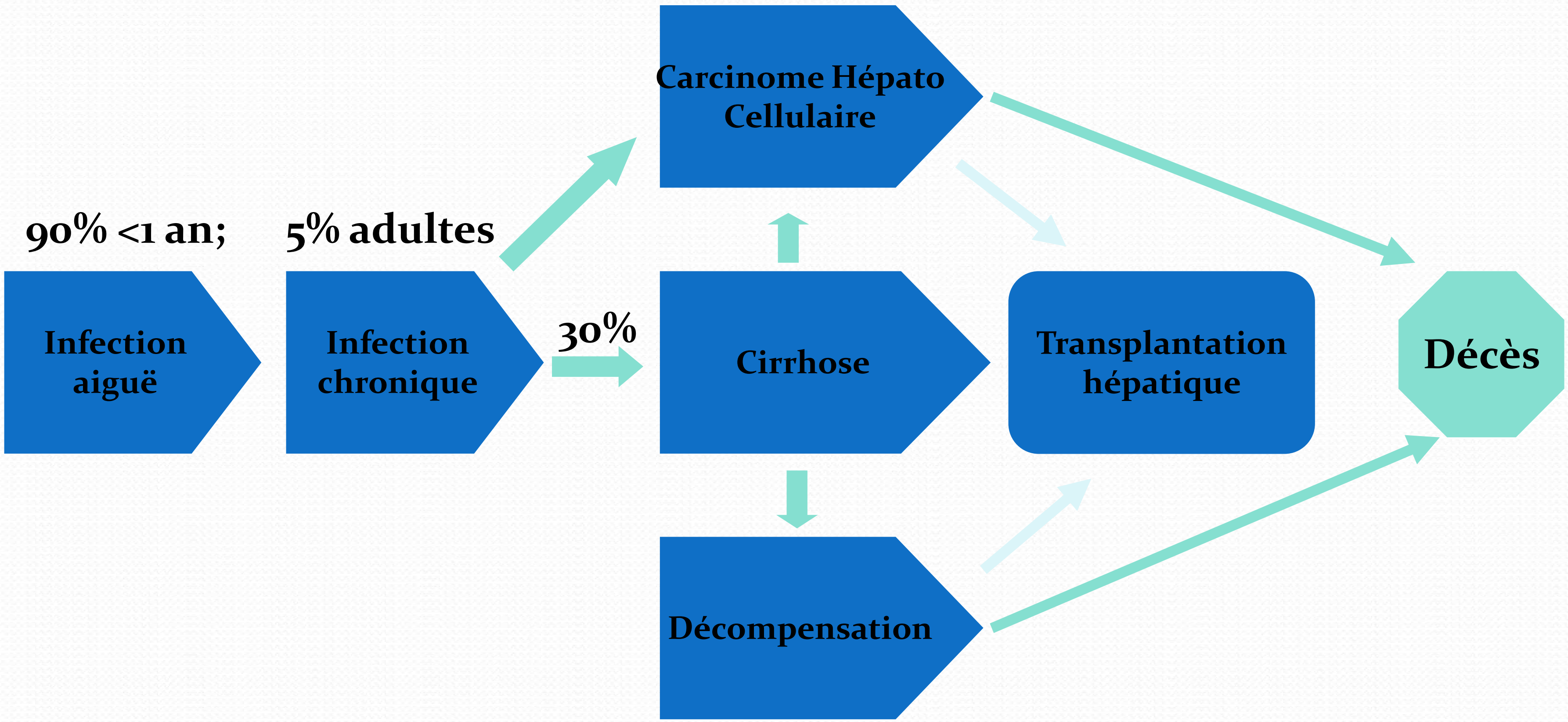
- Incubation :01 à 03 mois, la symptomatologie est due à la réponse antivirale qui va éliminer les hépatocyte infectés
- Les formes asymptomatique sont fréquentes (70 %-80%)
- Hépatite virale aigue : ictère cutanéo-muqueux, décoloration des selles, une coloration foncée des urines , asthénie avec anorexie et évolution vers la guérison spontanée sans séquelle avec une asthénie résiduelle et immunité protectrice post infectieuse (présence Ac anti-HBS)

Hépatite fulminante : rare 1 à 2 % . Insuffisance hépatocellulaire rapide avec un taux prothrombine < 45% et signes neurologiques

Hépatite chronique : survient à 05 % chez l' adulte mais 90 % chez le nouveau né .Elle est définie par la persistance de l' Ag HBs plus de 06 mois

Le risque est l' évolution vers la cirrhose en 20 -30 % et l hépato-carcinome 3 à 5 % /an sur cirrhose

Histoire naturelle



Hépatite B chez l'adulte

Forme aiguë asymptomatique +++

90 % - 95%

Guérison

5% -10 %

Forme chronique

DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

- **Diagnostic direct : Mise en évidence du virus ou de ses constituants:**

1 - Détection des protéines virales : (ELISA+++)

- **AgHBs: marqueur de l'infection VHB:** signe la présence du VHB dans l'organisme

-AgHBe: marqueur de réplication du virus sauvage

-AgHBc: antigène du core n'est jamais recherché dans le sérum (intra hépatocytaire)

2- Détection du génome viral (ADN) par techniques de biologie moléculaires:

marqueur de réplication des virus = mesure de la charge virale=quantification de l'ADN-VHB

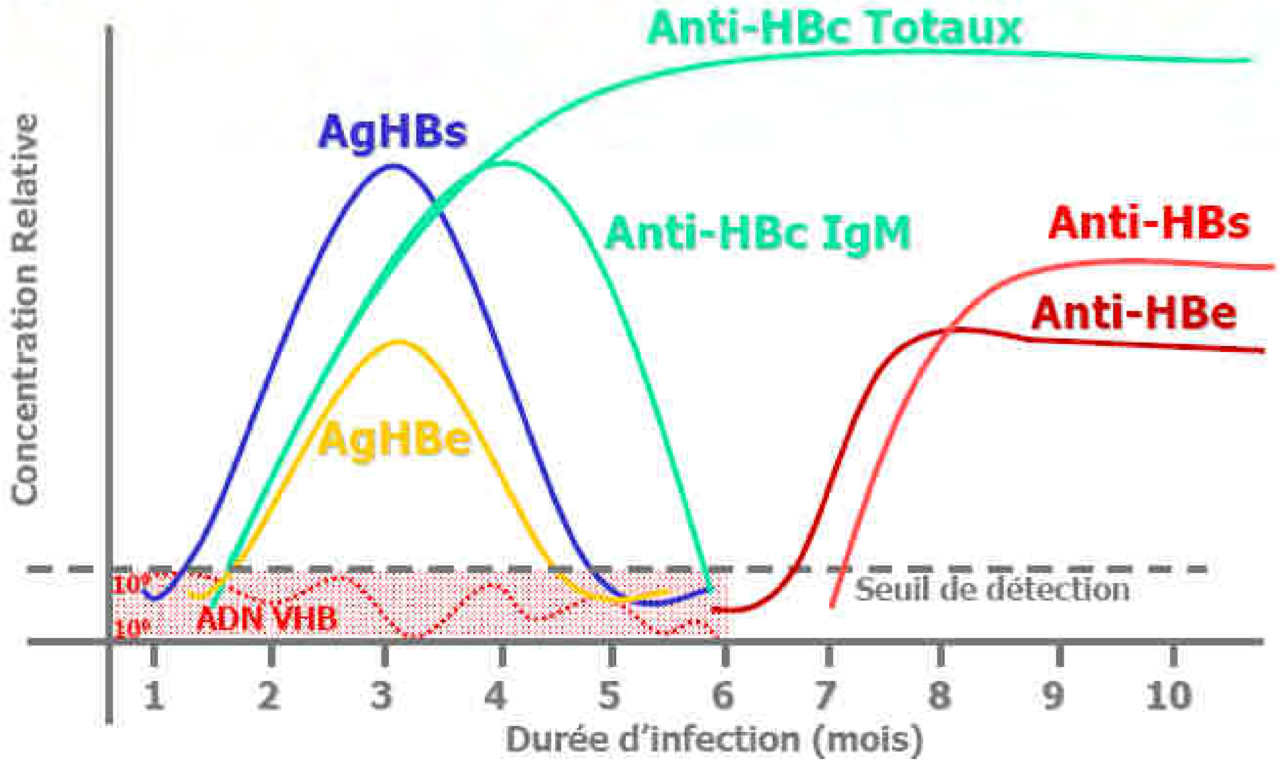
Tests: PCR (*polylmerse chain reaction*), TMA (*transcription mediated amplification*), Hybridation , Séquençage

- **Diagnostic indirect sérologie: ELISA+++**

Détection des anticorps

- **AC anti- HBc IgM:** infection aigüe (infection chronique titre faible)
- **AC anti-HBc totaux (IgG):** marqueur le plus fidèle+++(cicatrice sérologique)
- **AC anti-HBe :** 1er verrou immunologique du virus sauvage
- **AC anti-HBs :** marqueur de résolution (guérison) et de protection (vaccination = 10 mUI/ml)

Histoire Naturelle de l'infection VHB Résolue (1)



TRAITEMENT

Le traitement antiviral est indiqué dans les hépatites chroniques actives avec réplication virale (présence d'ADN viral) afin d'éviter le risque d'évolution vers le cancer du foie (adénocarcinome) .

Les traitements ont pour but d'arrêter la réplication virale.

Exemples de molécules :

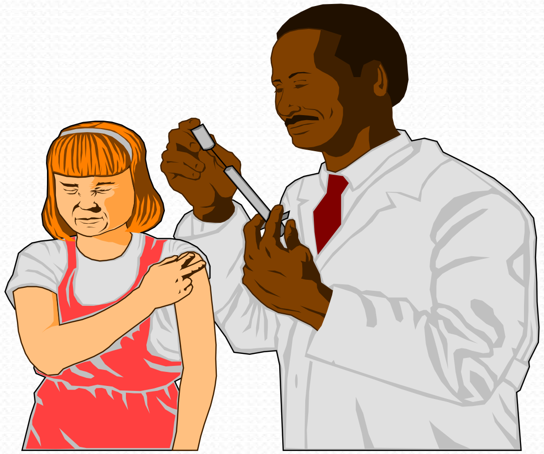
- Inhibiteurs nucléotidiques: Adefovir
- Inhibiteurs nucléosidiques: 3TC (lamivudine) qui agit sur l'enzyme la polymérase virale
- Interféron pégylé

PRÉVENTION

1 - Sérovaccination des nouveaux nés dans les 12 à 48 h après la naissance:

(Gammaglobuline spécifique + Vaccin Anti-HBV)

2 – En Algérie : fait partie du programme de vaccination depuis 2003



3 – Vaccination des personnes à risque : personnel médical, pompiers, policiers, si le conjoint est positif (vacciner toutes les personnes négatives vivant sous le même toit)